

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 11 OCT 2004

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:** 10 2004 020 220.6**Anmeldetag:** 22. April 2004**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH, 52078 Aachen/DE**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch
gesicherten, festen Darreichungsform**IPC:** A 61 K 9/16**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**München, den 22. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Letang

Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten, festen Darreichungsform

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten, festen Darreichungsform enthaltend wenigstens einen Wirkstoff mit Missbrauchspotential und ein Bindemittel mit einer Bruchfestigkeit von $\geq 500\text{N}$, indem man auf eine Mischung umfassend den Wirkstoff und das Bindemittel Ultraschall und eine Kraft einwirken lässt.

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen. So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

Um Missbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln vom Mißbraucher zerkleinert, z. B. gemörser, der Wirkstoff aus dem so erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber der oralen, missbräuchlichen Applikation noch zusätzlich beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich den sogenannten Kick. Dieser Kick wird auch erreicht, wenn die gepulverte Darreichungsform nasal appliziert, d. h. geschnupft wird. Da retardierte Darreichungsformen, die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, üblicherweise selbst bei einer oralen Einnahme von missbräuchlich hohen Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Kick führen, werden auch diese zum Missbrauch zerkleinert und extrahiert.

Zur Verhinderung des Missbrauchs wurde in dem US-A- 4,070,494 vorgeschlagen, der Darreichungsform ein quellbares Mittel zuzusetzen. Dieses quillt bei der Zugabe

von Wasser zur Extraktion des Wirkstoffes auf und bewirkt, dass das vom Gel separierte Filtrat nur eine geringe Menge an Wirkstoff enthält.

Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Missbrauchs liegt auch der in der WO 95/20947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die den Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und mindestens einen Gelbildner jeweils in unterschiedlichen Schichten getrennt aufweist.

Ein weiterer Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Missbrauchs wird in der WO 03/015531 A2 offenbart. Dort wird eine Darreichungsform enthaltend ein analgetisches Opioid und einen Farbstoff als aversives Mittel beschrieben. Die Farbe, die durch unzulässige Manipulation der Darreichungsform freigesetzt wird, soll der Mißbraucher davon abhalten, diese manipulierte Darreichungsform zu verwenden.

Eine weitere bekannte Möglichkeit zur Erschwerung des Missbrauchs besteht darin, der Darreichungsform Antagonisten der Wirkstoffe, wie z. B. Naloxon oder Naltexon im Fall von Opiaten, oder Verbindungen, die zu physiologischen Abwehrreaktionen führen, wie z. B. Raolix Ipecacuama (= Brechwurz), der Darreichungsform zuzusetzen.

Da aber nach wie vor in den meisten Fällen für den Missbrauch eine Pulverisierung der Darreichungsform notwendig ist, war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Darreichungsformen für Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation die gewünschte therapeutische Wirkung gewährleisten, aus denen aber die Wirkstoffe nicht durch einfaches Pulverisieren in eine zum Missbrauch geeignete Form übergeführt werden können.

Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung des erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten, festen Darreichungsform enthaltend wenigstens einen Wirkstoff mit Missbrauchspotential und wenigstens ein Bindemittel mit einer Bruchfestigkeit von $\geq 500\text{N}$ gelöst, indem man auf eine

Mischung umfassend den Wirkstoff und das Bindemittel Ultraschall und eine Kraft einwirken lässt.

Durch das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren unter Einsatz von Ultraschall gelingt es, eine Darreichungsform mit einer Bruchfestigkeit von $\geq 500\text{N}$ zur Verfügung zu stellen, die ein Pulverisieren der Darreichungsform mit üblichen Mitteln und einen darauf folgenden Missbrauch erheblich erschwert bzw. verhindern kann.

Ohne ausreichende Zerkleinerung ist eine parenteral, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation nicht möglich oder eine die Extraktion des Wirkstoffes daraus dauert für den Missbraucher zu lange bzw. ein Kick bei missbräuchlicher, oraler Einnahme erfolgt nicht, da keine spontane Freisetzung passiert.

Unter einer Zerkleinerung wird erfindungsgemäß die Pulverisierung der festen Darreichungsform mit üblichen Mitteln verstanden, die einem Missbraucher üblicherweise zur Verfügung stehen, wie z. B. einen Mörser und Pistill, einen Hammer, ein Schlegel oder andere gebräuchliche Mittel zum Pulverisieren unter Krafteinwirkung.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Darreichungsformen ist daher zur Verhinderung des parenteralen, nasalen und/oder oralen Missbrauchs von Wirkstoffen mit Missbrauchspotential geeignet.

Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, vorzugsweise pharmazeutische Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, ebenso wie deren Dosierung sind dem Fachmann bekannt und können als solche, in Form ihrer entsprechenden Derivate, insbesondere Ester oder Amide, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate, als Racemate, Enantiomere oder Stereoisomere durch das erfindungsgemäße Verfahren vor Missbrauch gesichert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe

umfassend Narkotika, Opiate, Opioide, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepine, Barbiturate, Stimulantien und weitere Betäubungsmittel.

Ganz besonders eignet sich für das erfindungsgemäße Verfahren zur Verhinderung des Mißbrauchs wenigstens ein Opiat, Opioid, Tranquillanz oder wenigstens ein anderes Betäubungsmittel, das ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)- α -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Clor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cioxazolam), (-)-Methyl-[3 β -benzoyloxy-2 β (1*a*H,5*a*H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Detromethorphan, Dezocin, Diamprodid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiatepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-3,6*a*-

morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6a*R*,10a*R*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5*α*-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6*α*-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5*α*-Epoxy-7*α*-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(*α*-Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(*α*-Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5*α*-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5*α*-Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Levoxemacin, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-a][1,4] benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)-*α*-methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, *N*,*α*-Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-

heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5α-Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6α-diol (Morphin), Myrophin, (±)-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10α-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6αH)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4] benzodiazepin-6-(5H)-on (Oxazolam), 4,5α-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α-Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Pinazepam), α-(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Prazepam), Premethadion, Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on

(Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*^{*,2*R*^{*})-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1*R*, 2*R*)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1*S*, 2*S*)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2*R*, 3*R*)-1-Dimethylamino-3(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pantan-3-ol, (1*RS*, 3*RS*, 6*RS*)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoësäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie für entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Amide, Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate.}

Die Verbindungen (1*R*^{*,2*R*^{*})-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol oder deren stereoisomere Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride, deren Derivate, wie Ester oder Ether sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise aus aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die}

entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Besonders bevorzugt können als Wirkstoffe, wie Oxycodon, Morphin, Hydromorphon, Tramadol oder deren physiologisch verträglichen Salzen vor Missbrauch erfindungsgemäß geschützt werden.

Durch den Einsatz von Ultraschall in Kombination mit dem Bindemittel in dem erfindungsgemäßen Verfahren wird auf einer einfachen und reproduzierbaren Weise die notwendige Bruchfestigkeit erreicht, die erforderlich ist, um ein Pulverisieren der Darreichungsform mit üblichen Mitteln und damit den anschließenden Missbrauch erheblich zu erschweren bzw. zu verhindern.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können Darreichungsformen in Form von Tabletten, Mikrotabletten, Zäpfchen, Granulaten, Mikropartikeln, Spräroiden oder Pellets erhalten werden. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe bzw. Größenverteilung im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf.

Vorzugsweise werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren orale Darreichungsformen hergestellt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zunächst eine homogene Mischung aus wenigstens einem Wirkstoff mit Missbrauchspotential und wenigstens einem Bindemittel hergestellt. Dieser Mischung können noch weitere Hilfsstoffe, wie zum Beispiel Füllstoffe, Weichmacher, Gleitmittel oder Farbstoffe, zugemischt werden. Vorzugsweise wird als Weichmacher ein niedermolekulares Polyethylenglykol verwendet.

Das Mischen kann mit Hilfe von üblichen Mischern durchgeführt werden. Beispielsweise sind als Mischer Wälzmischer, die auch als Fall-, Trommel- oder Rotationsmischer bekannt sind, Containermischer, Faßmischer (Rhönradmischer oder Taumelmischer) oder Schüttelmischer, Schermischer, Zwangsmischer,

Pflugscharmischer, Planeten-Mischkneter, Z-Kneter, Sigma-Kneter, Fluidmischer oder Intensivmischer geeignet.

Die Auswahl des geeigneten Mischers hängt unter anderem von der Rieselfähigkeit und Kohäsionskräfte des Mischgutes ab.

Die Mischung wird anschließend einer Formgebung unterworfen. Vorzugsweise während oder nach der Ultraschalleinwirkung erfolgt die Formgebung der Mischung, vorzugsweise durch Kompaktierung.

Bei der Ultraschalleinwirkung ist es besonders bevorzugt, dass ein direkter Kontakt zwischen der Mischung und der Sonotrode des Ultraschallgerätes vorhanden ist. Vorzugsweise wird gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren ein Ultraschallgerät eingesetzt, wie es in Figur 1 dargestellt ist.

In dieser Figur 1 bedeutet (1) die Presse, mit der die notwendige Kraft aufgebracht wird, (2) den Konverter, (3) den Booter, (4) die Sonotrode, (5) die Matrize zur Formgebung, (6) den Unterstempel, (7) die Grundplatte, (8) und (9) den Ultraschallgenerator und die Steuerung des Gerätes.

Bei der Ultraschalleinwirkung sollte eine Frequenz 1kHz bis 2 MHz, vorzugsweise 15 bis 40kHz, eingehalten werden. Die Dauer der Ultraschalleinwirkung sollte solange erfolgen, bis eine Erweichung des Bindemittels erreicht wird. Vorzugsweise wird dies innerhalb von wenigen Sekunden, besonders bevorzugt innerhalb von 0,1 bis 5 Sekunden, vorzugsweise 0,5 bis 3 Sekunden, erreicht.

Durch die Ultraschalleinwirkung und die Krafteinwirkung erfolgt eine uniforme Energieübertragung, wodurch ein schnelles und homogenes Sintern der Mischung erreicht wird. Dadurch werden Darreichungsformen erhalten, die eine Bruchfestigkeit von ≥ 500 N haben und damit nicht pulverisierbar sind.

Bevor die Formgebung durchgeführt wird, kann nach dem Mischvorgang eine Granulierung der Mischung erfolgen, wonach die daraus resultierenden Granulate

unter Ultraschalleinwirkung und Krafteinwirkung zu der Darreichungsform, wie Tabletten, geformt werden.

Die Granulierung kann in den dem Fachmann bekannten Maschinen und Apparaturen durchgeführt werden.

Sofern die Granulierung als Feuchtgranulierung durchgeführt wird, können als Granulierflüssigkeit Wasser oder wässrige Lösungen, wie z. B. Ethanol/Wasser oder Isopropanol/Wasser, eingesetzt werden.

Die Mischung oder die daraus hergestellten Granulate können auch zur weiteren Formgebung einer Schmelzextrusion unterworfen werden, wobei die Mischung unter Ultraschalleinwirkung und Krafteinwirkung zum Schmelzen gebracht wird und durch Düsen anschließend extrudiert wird. Die so gewonnenen Stränge oder der so gewonnene Strang kann mit Hilfe von bekannten Vorrichtungen auf die gewünschte Länge vereinzelt werden. Die so vereinzelten Formlinge können weiterhin gegebenenfalls unter Ultraschalleinwirkung und Krafteinwirkung zu der Endform verarbeitet werden.

Die Endformgebung zu der Darreichungsform erfolgt vorzugsweise unter Kraftanwendung in entsprechenden Formen.

Die vorstehend beschriebenen Formlinge können auch gemäß einem Kalandrierverfahren hergestellt werden, indem die Mischung bzw. die daraus hergestellten Granulate zunächst mittels Ultraschall- und Krafteinwirkung plastifiziert und durch eine entsprechende Düse extrudiert werden. Diese Extrudate werden anschließend zwischen zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen zur endgültigen Form geformt, vorzugsweise unter Krafteinwirkung.

Wie bereits erwähnt, erfolgt die Formgebung zu der Endform der Darreichungsform durch Einsatz einer Mischung umfassend den Wirkstoff mit Missbrauchspotential und dem Bindemittel mit einer Bruchfestigkeit von ≥ 500 N, vorzugsweise in Pulverform durch direkte Komprimierung unter Krafteinwirkung, wobei auf diese Mischung vor

oder während der Krafteinwirkung Ultraschalleinwirkung vorgesehen ist. Die Kraft ist maximal die Kraft, die man üblicherweise zur Formgebung von Darreichungsformen, wie Tabletten, verwendet bzw. zum Verpressen von Granulaten zu der entsprechenden Endform.

Die erfindungsgemäß hergestellten Tabletten können auch Mehrschichttabletten sein.

Bei Mehrschichttabletten ist wenigstens die Wirkstoffschicht einer Ultraschalleinwirkung und Krafteinwirkung zu unterziehen.

Die entsprechende notwendige Krafteinwirkung kann auch mit Hilfe von Extruderwalzen oder von Kalendarwalzen auf die Mischung aufgebracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Formgebung der Darreichungsformen durch direktes Verpressen einer pulvelförmigen Mischung aus den Komponenten der Darreichungsform oder entsprechenden daraus gebildeten Granulaten, wobei vorzugsweise während oder vor der Formgebung die Ultraschalleinwirkung erfolgt. Diese Einwirkung erfolgt solange, bis das Bindemittel erweicht ist, was üblicherweise in weniger als 1 Sekunde bis maximal 5 Sekunden erreicht wird.

Zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit bei dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren wird wenigstens ein Bindemittel mit einer Bruchfestigkeit von ≥ 500 N eingesetzt. Das Bindemittel wird vorzugsweise in einer Menge von wenigstens 20 Gew.-%, vorzugsweise wenigstens 35 Gew.-%, besonders bevorzugt von 50 bis 99,9 Gew.-%, bezogen auf die Mischung von Wirkstoff und Bindemittel, eingesetzt. Als Bindemittel wird hierfür mindestens ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polymethylenoxid, Polyethylenoxid, Polypropylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, Poly(hydroxyfettsäuren), wie z. B. Poly(3-hydroxybutyrat-co-3-hydroxyvalerat) (Biopol®), Poly(hydroxyvaleriansäure), Polycaprolacton, Polyvinylalkohol, Polyesteramide, Polyethylensuccinat, Polylactone, Polyglykolide, Polyurethane, Polyamide, Polylactide, Polylactidglykolid, Polylactone, Polyglykolide, Polyorthoester, Polyanhydride, Blockpolymer aus Polyethylenglykol und Polybutylenterephthalat (Polyactive®), Polyanhydride (Polifeprosan), deren Copolymerisate, und Mischungen

aus mindestens zwei der genannten Polymeren eingesetzt. Die Polymeren zeichnen sich durch ein Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., bestimmt durch rheologische Messungen, aus. Ganz besonders bevorzugt sind thermoplastische Polyalkylenoxide, wie Polyethylenoxide, mit einem Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., vorzugsweise von wenigstens 5 Mio., vorzugsweise bis 15 Mio., bestimmt durch rheologische Messungen. Diese Polymeren weisen eine Viskosität bei 25 °C von 4500 bis 17600 cP, gemessen an einer 5 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe eines Brookfield Viskosimeter, Model RVF (Spindel Nr. 2 / Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm), von 400 bis 4000 cP, gemessen an einer 2 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 1 bzw. 3 / Rotationsgeschwindigkeit 10 rpm) bzw. von 1650 bis 10000 cP, gemessen an einer 1 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 2 / Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm) auf.

Die Polymeren werden vorzugsweise als Pulver eingesetzt.

Durch den Bindemittelleinsatz und die Ultraschalleinwirkung bei Krafteinwirkung können Darreichungsformen mit einer Bruchfestigkeit von ≥ 500 N erreicht werden.

Des weiteren kann zusätzlich zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit bei dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren mindestens ein natürliches oder synthetisches Wachs mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode von mindestens 500 N eingesetzt werden. Bevorzugt sind die Wachse mit einem Erweichungspunkt von mindestens 60°C. Besonders bevorzugt sind Carnaubawachs und Bienenwachs. Ganz besonders bevorzugt ist Carnaubawachs. Carnaubawachs ist ein natürliches Wachs, das aus den Blättern der Carnaubapalme gewonnen wird und einen Erweichungspunkt $\geq 80^\circ\text{C}$ aufweist. Beim zusätzlichen Einsatz der Wachskomponente wird diese zusammen mit wenigstens einem Polymeren in solchen Mengen eingesetzt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.

Die durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Darreichungsformen zeichnen sich dadurch aus, dass sie aufgrund ihrer Härte nicht

zu pulverisieren, z. B. durch Mörsern sind. Ein oraler, parenteraler, insbesondere intravenöser oder nasaler Missbrauch ist dadurch praktisch ausgeschlossen. Um jedoch jeden möglichen Missbrauch bei einer Zerkleinerung und /oder bei einer dennoch ggf. durch außergewöhnliche Krafteinwirkung auftretende Pulverisierung der durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Darreichungsformen vorzubeugen, können diese Darreichungsformen in einer bevorzugten Ausführungsform als Hilfsstoffe weitere missbrauchs-erschwerende bzw. -verhindernde Mittel enthalten.

So kann die durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Darreichungsformen, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential und einem Bindemittel, noch wenigstens eine der nachfolgenden Komponenten aufweisen:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein Viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für jeden der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential,
- (d) wenigstens ein Emetikum,
- (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel
- (f) wenigstens einen Bitterstoff

Die Komponenten (a) bis (f) sind jeweils für sich allein zusätzlich zur Sicherung der durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Darreichungsformen gegen Missbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a)

bevorzugt zur Sicherung gegen nasalen, oralen und/oder parenteralen, vorzugsweise intravenösen Missbrauch, die Komponente (b) bevorzugt gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen Missbrauch, die Komponente (d) vorzugsweise gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, und/oder oralen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (e) als visuelles Abschreckungsmittel gegen oralen oder parenteralen Missbrauch und die Komponente (f) gegen oralen oder nasalen Missbrauch. Durch die erfindungsgemäße Mitverwendung von wenigstens einer der vorstehend genannten Komponenten gelingt es, bei den durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Darreichungsformen noch effektiver gegen Missbrauch vorzubeugen.

Beispielsweise kann die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform auch zwei oder mehrere der Komponenten (a)-(f) in einer Kombination aufweisen, vorzugsweise (a), (b) und ggf. (c) und/oder (f) und/oder (e) bzw. (a), (b) und ggf. (d) und/oder (f) und/oder (e).

In einer weiteren Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform sämtliche Komponenten (a)-(f) aufweisen.

Sofern die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform eine Missbrauchs-verhindernde Komponente (a) umfasst, kommen als den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe erfindungsgemäß sämtliche Stoffe in Betracht, die bei missbräuchlicher Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, die entweder für den Missbraucher so unangenehm ist, dass der die Applikation nicht weiter fortsetzen will oder kann, so z. B. ein Brennen, oder auf physiologische Art und Weise einer Aufnahme des entsprechenden Wirkstoffes entgegenwirken, z. B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Diese üblicherweise den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe können auch bei parenteraler, insbesondere intravenöser Applikation ein sehr unangenehmes Gefühl bis hin zu unerträglichen Schmerzen verursachen, so daß der Missbraucher die Einnahme nicht länger fortsetzen will oder kann.

Besonders geeignete, den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Der den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoff der Komponente (a) basiert vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann die das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform die Pflanzenteile der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit, enthalten. Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einer durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungseinheit bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit.

Unter Darreichungseinheit wird eine separate bzw. separierbare Dosiseinheit, wie z. B. eine Tablette oder eine Kapsel, verstanden. Vorzugsweise kann die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform als Komponente (a) einer oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge ausgewählt aus der Gruppe umfassend Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (Pfeffer),

Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma und Zingiberis Rhizoma, besonders bevorzugt aus der Gruppe umfassend Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer) und Piperis nigri Fructus (Pfeffer), hinzugefügt werden.

Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

Besonders bevorzugt ist wenigstens ein Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, α -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Capsaicin- Derivate, wie N-vanillyl -9E-octadecenamid, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homocapsaicin, Norcapsaicin, und Nomorcapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

Eine weitere Möglichkeit, die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform gegen Missbrauch vorzubeugen, besteht darin, wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel als weitere Missbrauchs-verhindernde Komponente (b) der Darreichungsform zuzusetzen, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, das kaum gefahrlos applizierbar ist und vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit gebildete, wirkstoffhaltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit Hilfe einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist.

Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 Minuten.

Die Viskositätserhöhung des Extrakts führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Sofern das Gel visuell unterscheidbar bleibt, bedeutet dies, dass das erhaltene Gel beim Einbringen in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist. In Kombination mit mindestens einer ggf. vorhandenen Komponente (a) bzw. c bis (e) führt dies zusätzlich zu unangenehmen Brennen, Erbrechen, schlechtem Geschmack und/oder zur visuellen Abschreckung.

Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Gels würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen des Missbrauchers führen.

Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel als Komponente (b) zur Anwendung in der durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltene Darreichungsform geeignet ist, wird der Wirkstoff mit dem viskositätserhöhenden Mittel gemischt und in 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25 °C suspendiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätserhöhende Mittel zur Missbrauchs-Vorbeugung bzw. – Verhinderung bei den durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltenen Darreichungsformen.

Sofern die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform die Komponente (b) hinzugefügt wird, kommen vorzugsweise eine oder mehrere viskositätserhöhende Mittel zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150,

Cesagum® LN-1), Pectine, vorzugsweise aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®) Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthane wie Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Xanthane sind besonders bevorzugt. Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 5 Gew.% der/des genannten viskositätserhöhenden Mittels ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

Die viskositätserhöhenden Mittel der Komponente (b), sofern vorgesehen, liegen in der durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von 0,1 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, besonders bevorzugt 1-10 Gew.-% pro Darreichungseinheit, d.h. pro Dosiereinheit vor.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen als Komponente (b) solche viskositätserhöhenden Mittel zum Einsatz, die bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Mißbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

Es ist auch möglich, die viskositätserhöhenden Mittel und die übrigen Bestandteile in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Darreichungsform zu formulieren.

Des weiteren kann die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform zur Vorbeugung und Sicherung gegen Missbrauch die

Komponente (c) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, wobei die Antagonistenmenge vorzugsweise räumlich getrennt von den übrigen Bestandteilen der durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltenen Darreichungsform vorliegen und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfalten.

Geeignete Antagonisten zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der durch den erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhaltenen Darreichungsform vorliegen.

Sofern der in der Darreichungsform vorliegende Wirkstoff ein Opiat oder ein Opioid ist, kommt als Antagonist bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (c) vorgesehen ist, in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg auf pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit eingesetzt.

Weist die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform als Wirkstoff ein Stimulanz auf, ist der Antagonist bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol.

Vorzugsweise weist die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten

therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

Sofern die Kombination zur Vorbeugung und Sicherung die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform gegen Mißbrauch die Komponente (d) umfaßt, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten der durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

Geeignete Emetika zur Verhinderung des Missbrauchs eines Wirkstoffs sind dem Fachmann bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform vorliegen.

In der durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltenen Darreichungsform kann bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform als Komponente (d) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von ≥ 10 mg, besonders bevorzugt ≥ 20 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von ≥ 40 mg pro Darreichungsform, d. h. Dosiereinheit.

Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin als zusätzliche Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von

vorzugsweise ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 5 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 7 mg pro Dosiereinheit.

Sofern die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform die Komponente (e) als weiteren missbrauchsverhindernden Hilfsstoff enthält, so wird durch den Einsatz eines solchen Farbstoffes, insbesondere bei dem Versuch, den Wirkstoff für eine parenterale, vorzugsweise intravenöse Applikation, zu extrahieren, eine intensive Farbgebung einer entsprechenden wässrigen Lösung hervorgerufen, die zur Abschreckung beim potentiellen Missbraucher führen kann. Auch ein oraler Missbrauch, der üblicherweise über eine wässrige Extraktion des Wirkstoffes eingeleitet wird, kann durch diese Farbgebung verhindert werden. Geeignete Farbstoffe sowie die für die notwendige Abschreckungswirkung erforderlichen Mengen sind der WO 03/015531 zu entnehmen, wobei die entsprechende Offenbarung als Teil der vorliegenden Offenbarung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird.

Sofern die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform als weiteren Missbrauchs-verhindernden Hilfsstoff die Komponente (f) enthält, so wird durch diesen Zusatz von wenigstens einem Bitterstoff durch die damit eintretende Geschmacksverschlechterung der Darreichungsform der orale und/oder nasale Missbrauch zusätzlich verhindert.

Geeignete Bitterstoffe sowie die für den Einsatz wirksamen Mengen sind der US-2003/0064099 A1 zu entnehmen, deren entsprechende Offenbarung als Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird. Vorzugsweise eignen sich als Bitterstoffe Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise Aromastoffe von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit oder Mischungen davon, und/oder Denatonium-Benzoat.

Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit

Zur Überprüfung, ob ein Polymer als Bindemittel zur Erzielung einer Bruchfestigkeit von ≥ 500 N eingesetzt werden kann, wird das Polymer zu einer Tablette mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 5mm mit einer Kraft von 150 N, bei einer Temperatur entsprechend mindestens dem Erweichungspunkt des Polymeren (bestimmt mit Hilfe eines DSC-Diagramms des Polymeren) verpresst. Mit so hergestellten Tabletten wird gemäß der Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten, veröffentlicht im Europäisches Arzneibuch 1997, Seite 143, 144, Methode Nr. 2.9.8. unter Einsatz der nachstehend aufgeführten Apparatur die Bruchfestigkeit bestimmt. Als Apparatur für die Messung wird eine Zwick Materialprüfmaschine „Zwick Z 2.5“, Materialprüfmaschine Fmax 2.5 kN, Traversenweg max. 1150 mm mit dem Aufbau mit 1 Säule und 1 Spindel, freien Arbeitsraum nach hinten von 100 mm, einer Prüfgeschwindigkeit von 0.1 800 mm/min. und einer Software: testControl eingesetzt. Es wird ein Druckstempel mit schraubbaren Einsätzen und einem Zylinder (\varnothing 10 mm), ein Kraftaufnehmer, Fmax. 1 kN, Durchmesser = 8 mm, Klasse 0.5 ab 10 N, Klasse 1 ab 2 N nach ISO 7500-1, mit Hersteller-Prüfzertifikat M nach DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN zur Messung eingesetzt (alles Apparaturen der Firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland).

Zur Überprüfung, ob man das Polymer mittels Ultraschall plastifizieren kann, behandelt man es mittels Kraft von 500 N und Ultraschall. Wenn eine Plastifizierung des Polymeren erfolgt, ist es prinzipiell für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet.

Als bruchfest bei einer bestimmten Krafteinwirkung werden auch die Tabletten eingestuft, bei denen kein Bruch feststellbar, aber ggf. eine plastische Verformung der Tablette durch die Krafteinwirkung erfolgt ist. Bei einer erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsform, sofern sie als Tablette oder Pellet vorliegt, kann die Bruchfestigkeit nach derselben Meßmethode erfolgen.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele

Beispiel 1

Komponenten	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadol HCL	205,0 mg	6,13 g
Polyethylenoxid, NF, MFI (190°C bei 21,6 kg / 10 min) MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	381,0 mg	11,38 g
Gesamtgewicht	586,0 mg	17,51 g

Tramadol Hydrochlorid und Polyethylenoxidpulver wurden in einem Freifallmischer gemischt. Anschließend wurde die Mischung unter Ultraschall- und der nachstehend angegebenen Krafteinwirkung zu Tabletten gepresst. Hierzu wurde folgende Maschine eingesetzt:

Presse: Branson WPS, 94-003-A, Pneumatisch (Branson Ultraschall, Dietzenbach, Deutschland)

Generator (2000 W): Branson PG-220A, 94-001-A analog (Branson Ultraschall)

Der Durchmesser der Sonotrode betrug 12 mm. Die Pressfläche war plan.

Zur Plastifizierung der Mischung wurden folgende Parameter gewählt:

Frequenz: 20 Hz

Amplitude: 50%

Kraft: 250 N

Ultraschall- und Krafteinwirkung: 0,5 Sekunden

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wird nach der angegebenen Methode mit der angegebenen Apparatur bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch auf. Die Tablette konnte weder mit einem Hammer noch mit Hilfe von Mörser und Pistill zerkleinert werden.

Die **in vitro** Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde in einer Blattrührerapparatur mit Sinker nach Pharm. Eur. bestimmt. Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers 75 min⁻¹. Als Freisetzungsmedium wurde Darmsaft pH 6,8 verwendet. Die jeweils zu einem Zeitpunkt im Medium freigesetzte Menge an Wirkstoff wurde spektralphotometrisch bestimmt.

Zeit	Freigesetzte Wirkstoffmenge Tramadol
30 min	13%
240 min	51%
480 min	76%
720 min	100%

Anspruchsfassung

1. Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten, festen Darreichungsform enthaltend wenigstens einen Wirkstoff mit Missbrauchspotential und ein Bindemittel mit einer Bruchfestigkeit von $\geq 500\text{N}$, dadurch gekennzeichnet, dass man auf eine Mischung umfassend den Wirkstoff und das Bindemittel Ultraschall und eine Kraft einwirken lässt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform eine orale Darreichungsform ist.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff wenigstens ein Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Opioide, Opiate, Stimulantien und weitere Betäubungsmittel und deren physiologisch verträgliche Derivate eingesetzt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die physiologisch verträglichen Derivate Salze, Solvate, Ester, Ether, Amide sind.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff mit Missbrauchspotential Oxycodon, Morphin, Hydromorphon, Tramadol oder deren physiologisch verträglichen Salze eingesetzt wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Bindemittel in einer Menge von wenigstens 20 Gew.-%, vorzugsweise wenigstens 35 Gew.-%, besonders bevorzugt von 50 bis 99,9% Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, vorliegt.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Bindemittel wenigstens ein synthetisches oder natürliches Polymeres und gegebenenfalls ein Wachs jeweils mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500N eingesetzt wird.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer eine Viskosität bei 25 °C von 4500 bis 17600 cP, gemessen an einer 5 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe eines Brookfield Viskosimeter aufweist.
9. Verfahren gemäß Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer wenigstens ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyethylenoxide, Polyethylene, Polypropylene, Polyvinylchloride, Polycarbonate, Polystyrole, Polyacrylate und deren Copolymerisate, vorzugsweise Polyethylenoxide, ist.
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyethylenoxid ein Molekulargewicht von wenigstens 1 Mio., besonders bevorzugt von wenigstens 5 Mio., hat.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform neben dem Wirkstoff mit Missbrauchspotential und dem Bindemittel auch weitere übliche Hilfsstoffe enthält.
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform als Hilfsstoff einen Weichmacher, vorzugsweise ein niedermolekulares Polyethylenglykol, enthält.
13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der einwirkende Ultraschall eine Frequenz von 1 kHz bis 2 MHz, vorzugsweise von 20 bis 40 kHz hat.
14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Ultraschalleinwirkung ein direkter Kontakt zwischen der Mischung und der Ultraschallquelle vorhanden ist.
15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Ultraschalleinwirkung solange erfolgt, bis eine Erweichung des Bindemittels stattgefunden hat.

- 16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Verformung der Mischung durch Kompaktierung während oder nach der Ultraschalleinwirkung oder durch Extrudieren mit Walzen und/oder durch Kalandrieren während oder nach der Ultraschalleinwirkung erfolgt.**
- 17. Verfahren gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Kompaktierung eine Kraft einwirken lässt.**
- 18. Verfahren gemäß Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass zur Kompaktierung die Mischung bereits in Form von Pulver, Pellets, Mikropartikeln, Granulate vorliegt, die nach üblichen Verfahren hergestellt worden sind.**
- 19. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung zu Tabletten geformt wird.**
- 20. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung zu einer multipartikulären Endform, vorzugsweise zu Pellets, Mikrokapseln, Mikropartikeln, Granulaten verformt wird.**

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten, festen Darreichungsform enthaltend wenigstens einen Wirkstoff mit Missbrauchspotential und ein Bindemittel mit einer Bruchfestigkeit von $\geq 500\text{N}$, indem man auf eine Mischung umfassend den Wirkstoff und das Bindemittel Ultraschall und eine Kraft einwirken lässt.

29

GRA3223

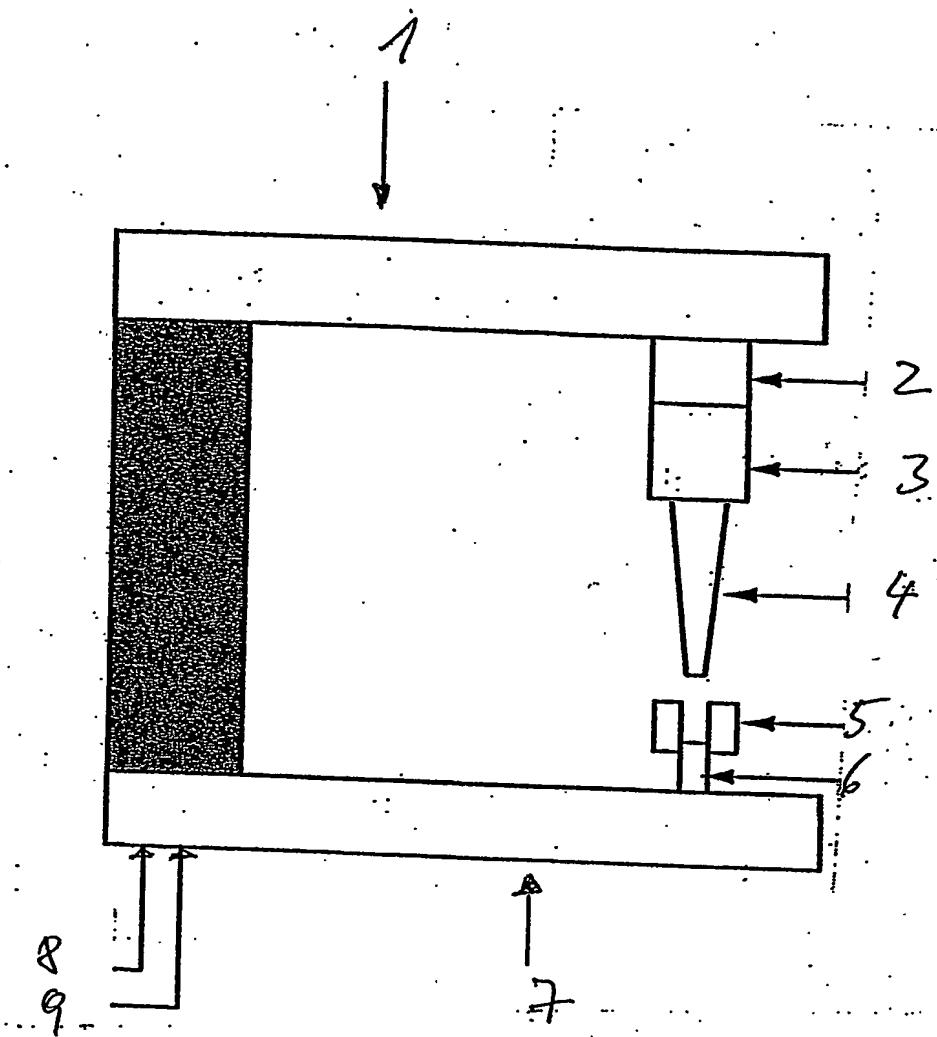


FIG. 1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.